

1991-06-10

8903538-0 A61L 27/00

SVERIGE (A) ALLMÄNT TILLGÄNGLIG

(22) ANS DAT 89-10-25 (21) ANS NR 8903538-0

ROTEL 336

(51) KLASS A61L 27/00

(41) OFF DAT 91-04-26 (74) OMBUD AWAPATENT AB

(71) SÖKANDE BIOAPATITE AB
213 75 Malmö SE

(72) UPPFINNARE K .LARSSON, BJÄRRED, H . HÄKANSSON, LUND

(30) PRIORITETSUPPGIFTER

(54) BENÄMNING IMPLANTATIONSMATERIAL SAMT SÄTT FÖR DESS TILLVERKNING
(57) SAMMANDRAG

)

Ett implantationsmaterial för återställning av benvävnad i människor och djur har framtagits. Implantationsmaterialet innehållar ett partikulärt biokompatibelt icke-organiskt benvävnadssubstitut, en vattenaktig vätska och en monoglycerid. Under en förutbestämd temperatur är kompositionen i form av en massa med låg viskositet, vilken lätt kan appliceras på en benkavitet eller ett ben, som har en implantationskropp. Viskositeten hos implantationsmaterialet ökar till följd av uppkomsten av en kubisk flyttande kristallin fas, då materialet bringas i kontakt med kroppsvätska eller annan vätska, som förekommer på eller tillföres applikationsstället.

)

)

		KUNGL. PATENT- OCH REGISTRERINGSVERKET Ink. i Postvagn 1989-10-25 Posta Posten		
		Ombedsels ref. P 1247-003 Sm/ems 7- 891025 1126274 230 8903538-0 111400.00 7- 891025 1126275 232 8903538-0 111702.00 7- 891025 1126276 282 8903538-0 111300.00		
ANSÖKAN OM SVENSKT PATENT				
UPPFINNINGENS BENÄMNING		IMPLANTATIONSMATERIAL SAMT SÄTT FÖR DESS TILLVERKNING		
SÖKANDE <i>(namn, hemvist och adress. Om ombud spiknas anges även telefonnummer.) Söktes patent av flera gemenemt, uppfattat att någon av dem är ut- seendet att för alls mottaga medde- landen från patenterverket)</i>		BIOAPATITE AB Jägershillgatan 15 213 75 Malmö		
UPPFINNARE <i>(namn och adress)</i>		KÄRE LARSSON Norra Villavägen 7 B 237 00 BJÄRRED	HÅKAN HÅKANSSON Astrakanvägen 6 223 56 LUND	
OMBUD <i>(namn, hemvist, adress och telefonnummer)</i>		<input checked="" type="checkbox"/> Undertecknad sökande befullmäktigar härmed nedanstående upptagna svenska ombud att företräda mig i sitt somrör detta patentansökning och i sitt somrör det eventuellt beviljade patentet. <input checked="" type="checkbox"/> Sökande befullmäktigar nedanstående svenska ombud genom separat fullmakt. STRÖM & GULLIKSSON AB , envar av Tore Ström och Jonas Gulliksson, Box 4188, 203 13 Malmö Tel 040-757 45		
BEGÄRAN OM PRIORITET <i>(dåtids, land och uppökningens nummer)</i>		-		
VIL DEPOSITION AV MİKROORGANISM		Depositionsmyndighet: Depositionsdatum:	Depositionsnr:	
VID AVDELAD ELLER UTBRUTEN ANSÖK- NING		Stamsöökningens nummer: Begärd löpdag:		
BLÄGGOR <input checked="" type="checkbox"/> Beskrivning, patentkrav och annanläggning i teknisk text 1 ex <input checked="" type="checkbox"/> 1 ritningar i 3 exemplar <input type="checkbox"/> Översättchandling <input type="checkbox"/> Fullmäktig				
AVGIFT <input checked="" type="checkbox"/> Grundavgift: 1400 kr <input checked="" type="checkbox"/> Tillägg - dt. 100 kr för varje patentkrav plus nr. 900 kr <input checked="" type="checkbox"/> Avgift för kopior av nyhetshänvisning 300 kr <input checked="" type="checkbox"/> Minnekrav: 15 kr/kopier				
Beställningsbestyr: <input type="checkbox"/> posrägo <input checked="" type="checkbox"/> check <input type="checkbox"/> kontant				
Postadress Box 5055 102 42 UTR/GÖTEBORG		Beträcknings Västgötavägen 130 Blockhusm	Telefon 031-7622500 Tidpunkt 17/10 PATO/SD-3	Utdragnings PATO/SD Stöckliplp
				Datum 12084-8

8903338-0

1990-03-01 Sm/kd

UPPFINNINGENS BENÄMNING: IMPLANTATIONSMATERIAL SAMT
SÄTT FÖR DESS TILLVERKNING
SÖKANDE: BIOAPATITE AB

Denna uppfinding hänför sig till ett biokompatibelt implantationsmaterial för återställning av benvävnad i mänsklig och djurkroppar och även till ett sätt för tillverkning av sådant material och ett förfarande för återställning av benvävnad i mänsklig eller djurkropp.

Implantationen av material av olika typer i mänsklig eller djurkropp för att ersätta benpartier, vilka har slitits ut eller har förstörts till följd a.: sjukdom eller av andra anledningar, är ständigt tilltagande. Lämpliga material för detta ändamål är titan och även mineral och keramer, såsom aluminiumpoxid, trikalciumfosfat och kaliciumaluminat med hög renhet, och föredragna material är material med samma kemiska sammansättning och kristallstruktur som de material, som bygges upp av den levande organismen, såsom kalciumpydroxylapatit och fragment av naturligt ben. För undvikande av risken för immunologiska sjukdomar är syntetiska material av denna typ av ökande intresse, och ett syntetiskt material som har kommit till användning för återställning av benvävnad, är polykristallin mineralisk kalciumpydroxylapatit och mer speciellt den icke resorberbara typen däxav, som har formeln:

$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, som bildar huvudbeståndsdelen i benen i kroppen, var i den organiska matrisen av benvävnaden upptages. Materialiet tjänar som en "klättersättning" för benvävnad och förhindrar bindvävnad från att växa in i det område av benet,

som har förstörts och skall återställas. Kalciumhydroxylapatit med den nämnda formeln tillverkas av Asahi Optical Co., Ltd., Tokyo, Japan, och marknadsföres under det registrerade varumärket APACERAM.

5 Detta material är en ren kalciumhydroxylapatit, som huvudsakligen motsvarar mineralsubstansen i ben. Materialiet är tillgängligt som förtillverkade stycken, såsom tandrötter, ben för mellanörat och element för hjärnkirurgi, och även som ett råmaterial i form av block, vilka kan bearbetas genom sågning, fräsning och borrhning och kan ha olika former och porositet, samt som ett partikulärt material i form av granuler, dvs partiklar med regelbunden eller oregelbunden form, vilkas storlek ligger inom området från storleksordningen 0.1 mm till några millimeter.

10 Blocken användes för stora implantat, eventuellt efter att ha forsats på lämpligt sätt, och granulerna användes för utfyllnad av benkaviteter och även i kombination med block. Eftersom kalciumhydroxylapatit är hård och skör liksom de flesta keramer, är det svårt att ge blocken exakt form, vilken är lämplig för den aktuella implantationen, genom tillskärning eller annan bearbetning av blocken, och granuler användes därför också i kombination med formade blockstycken för utfyllnad av sådana gap eller utrymmen, som kan förekomma mellan det formade blockstycket och omgivande intakt benvävnad.

15

20

25

Blocken användes för stora implantat, eventuellt efter att ha forsats på lämpligt sätt, och granulerna användes för utfyllnad av benkaviteter och även i kombination med block. Eftersom kalciumhydroxylapatit är hård och skör liksom de flesta keramer, är det svårt att ge blocken exakt form, vilken är lämplig för den aktuella implantationen, genom tillskärning eller annan bearbetning av blocken, och granuler användes därför också i kombination med formade blockstycken för utfyllnad av sådana gap eller utrymmen, som kan förekomma mellan det formade blockstycket och omgivande intakt benvävnad.

Granulerna eller partiklarna är i de flesta fall blandade med blod eller fysiologisk koksaltlösning för att bilda en massa och för att väta ytorna på granulerna eller partiklarna under undvikande av ytspänningssfenomen, då granulerna eller partiklarna appliceras på benet. En nackdel med detta tillvägagångssätt är, att blod, som kan komma från angrändande blödande partier av kroppen, eller annan ut-

30

35

söndrad kroppsvätska, då materialet har applicerats på benet, kommer att späda ut den partikulära massan och till och med föra bort material från applikationsstället.

Andamålet med uppförningen är att övervinna denna nackdel, så att materialet lätt kan appliceras och även kan motstå utspädning, för att materialet skall hållas på plats, där det har applicerats.

För uppnående av detta ändamål avser uppföringen enligt ett generellt särdrag därav ett implantationsmaterial för återställning av benvävnad, innehållande ett partikulärt biokompatibelt icke-organiskt benvävnadssubstitut och en blandning av en vattenaktig vätska och en monoglycerid, som blir kvar i vätskefasen under en förutbestämd temperatur.

Monoglycerider är omättade fettsyror, som har förmågan att vid konstant temperatur växla från flytande tillstånd till en gelliknande struktur med hög viskositet enbart genom svällning i vatten eller en vattenaktig vätska. Genom blandning det partikulära materialet med en blandning av monoglycerid och vatten under en förutbestämd temperatur, företrädesvis under kroppstemperatur (omkring 36°C), kommer partiklarna att tillsammans med blandningen av monoglycerid och vatten bilda en tandkrämqlikande ... isä med relativt låg viskositet, vilken lätt kan appliceras på en benkavitet eller på ett ben med en implantationskropp monterad däri genom utbredning av massan på ytan av benet resp ytan av benet och implantatet. Därefter kan viskositeten hos massan ökas temporärt till följd av ökad temperatur på appliceringsstället, men då massan kommer i kontakt med kroppsvätska, såsom blod eller fuktigheten i mjukvävnad, kommer den att härdna på några få sekunder för att bilda en formbar väl avgränsad plastisk

5 kropp. Denna ändring av viskositeten hos implantationsmaterialet beror på uppkomsten av en kubisk
flytande kristallin fas, då materialet bringas i beröring med kroppsvätskan eller annan vätska, som förekommer på eller tillföres appliceringsstället för
materialet, varvid materialet utgör en precursor för
uppkomsten av den kubiska flytande kristallina fasen.

10 I det föredragna utförandet av uppföringen
väljes det icke-organiska benvävnadssubstitutet från
en grupp, som innehåller kalciumhydroxylapatit, aluminioxid, trikalciumfosfat och kalciumaluminat,
varvid kalciumhydroxylapatit är det föredragna mate-
riale.

15 Uppfinningen avser också ett sätt för tillverk-
ning av ett implantationsmaterial för återställning
av benvävnad, innehållande åtgärderna att blanda ett
partikulärt biokompatibelt icke-organiskt benvä-
vnadssubstitut med en blandning av en vattenaktig
20 vätska och monoglycerid, som blir kvar i vätskefasen
under en förutbestämd temperatur.

Vidare avser uppföringen ett förslag för
återställning av förlorad benvävnad i ett ben i män-
nisko- eller djurkropp, innehållande åtgärderna att
applicera ett implantationsmaterial med låg viskosi-
tet, innehållande ett partikulärt biokompatibelt
icke-organiskt benvävnadssubstitut och en blandning
25 av en vattenaktig vätska och en monoglycerid, som
blir kvar i vätskefasen under en förutbestämd tempe-
ratur, på ytan av benet vid en temperatur, som lig-
ger under den nämnda förutbestämda temperaturen, och
att bringa materialet i beröring med en vattenaktig
30 vätska för ändring av materialets fas till en kubisk
flytande fas, varvid materialet bildar en väl sv-
gränsad plastisk massa med hög viskositet. Applice-
ringen kan göras med användning av en konventionell

engångsspruta, varvid implantationsmaterialet med låg viskositet upptages i sprutan och avges därifrån till det område av benet, där masean skall appliceras. Det applicerade materialet kan efter att ha övergått till den kubiska flytande fägen ges den slutliga formen på appliceringsstället genom plastisk bearbetning av materialet. Implantatet fixeras genom att implantatet täckes med omgivande mjukväv-
nad, som slutes genom suturering.

Uppfinningen medför den fördelen, att hanteringens av substitutmaterialet avsevärt underlättas och att partiklar hindras från att lämna appliceringsstället. Om detta skulle hända, skulle partiklarna kunna förorsaka irritation eller komplikation på andra ställen i kroppen.

En ytterligare fördel är, att blandningen kan steriliseras och kan lagras i slutna förpackningar utan att dess egenskaper ändras.

För förklaring av uppfinningen närmare skall exempel därför beskrivas nedan, varvid hänvisning görs till bifogade ritningar, på vilka

FIG. 1 är ett fasdiagram av en blandning av monoolein och vatten samt

FIG. 2 är en schematisk planvy av ett skallpar-
ti med ett implantat där.

En idealisk monoglycerid för användning i implantationsmaterialet enligt uppfinningen är oljesyra, eftersom monoglycerider med högre omätttnadsgrad lättare oxideras med åtföljande risk för uppkomst av giftiga substanser. Hänvisning görs till diagrammet i fig 1, som visar fasdiagrammet för en blandning av monoolein och vatten för indikering av relationen mellan temperatur och vattenhalt, relaterad till förekomsten av den fas, i vilken blandningen av monoolein och vatten är flytande, och den fas, i vilken

blandningen av monoolein och vatten har en gelliknande struktur med hög viskositet. Om vattenfasen innehåller salter av fysiologisk koncentration eller proteiner från blod- eller lymfssystemet, kommer diagrammet att vara oförändrat. Sålunda är fasen med monoolein med en vattenhalt av 4 % (vikt/vikt) som utgångspunkt flytande i temperaturområdet från 20 till 40 °C, dvs under under kroppstemperaturen (omkring 36 °C). Denna fas är angiven som L2, eftersom vattenmolekylerna bildar en omvänt micellär struktur. Efter svällning i kontakt med vatten eller en vattenaktig vätska, såsom blod eller fuktigheten i mjukvävnad, kommer den viskösa fasen D (D står för diamantglitter, som är vattenkanalstrukturerna i fasen) att erhållas, vilken är en kubisk flytande kristallin fas.

Ett implantationsmaterial i D-fasen av monoolein i mjukvävnad och i benvävnad har befunnits vara helt biokompatibelt och att inte försaka några ändringar av inflammatorisk karaktär. Sannolikt beror detta på att monoolein förekommer i kroppen och utbytes via esteraser (lipaser) i den normala lipidmetabolismen. En ytterligare gynnsam faktor är sannolikt, att den kubiska strukturen är identisk med lipidstrukturen hos biologiska membraner, dvs ett bimolekylärt skikt med den polära gruppen vänd utåt mot vattenmediet.

För ett vätskefasen skall erhållas vid rumstemperatur, måste vattenhalten i blandningen av monoolein och vatten ligga i området från 3,5 till 4 % (vikt/vikt). Vid högre vattenhalter kommer en lamellär flytande kristallin fas att bildas, och detta har också befunnits vara till nytta, eftersom dess viskositet är låg. Det är emellertid att föredraga att använda den flytande L2-fasen, eftersom denna

fas ger idealiska konsistensbetingelser hos implantationsmaterialet.

EXEMPEL 1

5 Monoolein upphettas till en temperatur just över smältpunkten (36°C), företrädesvis till 40°C . Då monooleinet är helt smält, tillsättes fysiologisk koksaltlösning med samma temperatur (40°C), så att viktsförhållandet monoolein/vatten kommer att ligga i området från 97:3 till 85:15 och företrädesvis kommer att vara 96,2:3,8. Den resulterande L2-fasen tillåtes svalna till rumstemperatur, och därefter tillsättes granuler av kalciumhydroxylapatit, t ex APACERAM (registrerat varumärke) under omrörning, så att förhållandet kalciumhydroxylapatit/L2-lösning kommer att bli 3:1 i volym räknat.

Det sålunda erhållna implantationsmaterialet har en tandkärmslikhående konsistens och kan lagras i slutna förpackningar, exempelvis en engångsspruta, vid en temperatur inom området från 0° till 40°C utan att dess egenskaper ändras. Då materialet skall användas, bör det tempereras till intervallet från 20° till 35°C . Ju högre temperaturen är, desto lägre är materialets viskositet.

I fig 2 är en platta 10, som erhållits från ett block av kalciumhydroxylapatit, placerad och på lämpligt sätt fixerad i en öppning 11 i ett skallparti 12. Implantationsmaterialet kan appliceras på plattan och det omgivande området av skallen, vilket har markerats genom strickning vid 13, genom avgivning av det låg viskositet uppvisande implantationsmaterialet från en engångsspruta, i vilken det har lagrats, och materialet därefter breddas ut åtminstone i området 13. Då materialet kommer i kontakt med skallen, kan dess viskositet minskas till följd av

en temperaturopning, men när sedan materialet kommer i kontakt med kroppsvätska, såsom blod, kommer viskositeten att öka på några få sekunder, så att materialet bildar en väl avgränsad massa med hög viskositet, vilken fortfarande kan bearbetas plastiskt på appliceringsstället för formning av materialet till den önskade formen och för åstadkommande av en slät och tät övergång mellan plattan och det omgivande benet i skallen, varvid onödigheter mellan plattan 10 och kanterna hos öppningen 11 till följd av svårigheter att noggrant bearbeta de hårda och sköra kalciumhydroxylapatitblocken till den exakta formen hos öppningen sälunda utjämns medelst det applicerade implantationsmaterialet.

16 Det applicerade implantationsmaterialet fixeras i det avsedda läget genom att skallen och implantationsområdet täckes med omgivande mjukvävnad, som sluttes genom suturering..

20 EXEMPEL 2:

Liksom i exempel 1 upphettas monolein just över smältpunkten (36°C). En vegetabilisk olja, såsom sojabönolja (eller annan triglyceridolja) tillsättes det smälta monooleinet i proportionerna 25 80 - 90 viktprocent monoolein och 2 - 12 % sojabönolja. Därefter tillsättes en fysiologisk koksaltlösning i en mängd av 3 - 5 % för uppriktande av ett förhållande monoolein/sojabönolja/vatten, som är 85:10:5. Sedan den resulterande L2-fasen fått svina till rumstemperatur, tillsättes granuler av kalciumhydroxylapatit till den vattenaktiga blandningen liksom i exemplet 1, så att förhållandet kalciumhydroxylapatit/L2-lösning kommer att bli 1:1 - 5:1 i volym räknat. Den sälunda erhållna blandningen kommer att ha lägre viskositet än den som erhålls en-

9

ligt exempel i, och viskositeten kommer att ytterligare minskas genom tillställning av mera sojabonolja.
Materialt kommer att uppföra sig på samma sätt som materialet i exempel 1, då det appliceras på ben i

5. människo- eller djurkropp.

10

15

20

25

30

35

PATENTKRÄV

- 5 1. Implantationsmaterial för återställning av ben-
vänad, innehållande ett partikulärt biokompatibelt
icke-organiskt benvänadssubstitut och en blandning
av en vattenaktig vätska och en monoglycerid, som
blir kvar i vätskefasen under en förutbestämd tempe-
ratur.
- 10 2. Implantationsmaterial enligt krav 1, vid vilket
benvänadssubstitutet är valt ur den grupp, som in-
nehåller kalciumhydroxylapatit, aluminiumoxid, tri-
kalciumfosfat och kalciumaluminat.
- 15 3. Implantationsmaterial enligt krav 1, vid vilket
benvänadssubstitutet innehåller ett mineral.
- 20 4. Implantationsmaterial enligt krav 1, vid vilket
benvänadssubstitutet innehåller titan.
- 25 5. Implantationsmaterial enligt krav 1, vid vilket
benvänadssubstitutet innehåller kalciumhydroxylapa-
tit.
- 30 6. Implantationsmaterial enligt krav 5, vid vilket
monoglyceriden innehåller en omättad fettsyra.
- 35 7. Implantationsmaterial enligt krav 6, vid vilket
den omättade fettsyran utgörs av monoolein.
- 40 8. Implantationsmaterial enligt krav 7, vid vilket
förhållandet mellan monoolein och vatten är unge-
gefär 97:3 - 85:15.
- 45 9. Implantationsmaterial enligt krav 7, vid vilket
förhållandet mellan kalciumhydroxylapatit och bland-
ningen av en vattenaktig vätska och monoolein är 3:1
i volym räknat.
- 50 10. Implantationsmaterial enligt krav 7, vid vilket
en vegetabilisk olja är tillsatt monooleinet.
- 55 11. Implantationsmaterial enligt krav 10, vid vil-
ket den nämnda oljan är en triglyceridolja.
- 60 12. Implantationsmaterial enligt krav 11, vid vil-

11

Ket förhållandet mellan monoolein, triglyceridolja och vattenaktig vätska är 85:10:5.

13. Implantationsmaterial enligt krav 1, vid vilket den nämnda temperaturen är ungefär 40°.

5 14. Sätt för tillverkning av ett implantationsmaterial för återställning av benvävnad, innehållande åtgärderna att blanda ett partikulärt biokompatibelt icke-organiskt benvävnadssubstitut med en blandning av en vattenaktig vätska och monoglycerid, som blir kvar i vätskefasen under en förutbestämd temperatur.

10 15. Sätt enligt krav 14, vid vilket monoglyceriden innehållar en omättad fettsyra.

16. Sätt enligt krav 15, vid vilket den omättade fettsyran är monoolein.

16 17. Sätt enligt krav 16, vid vilket monooleinet smältes helt före tillsatsen av den vattenaktiga vätskan till detsamma.

18. Sätt enligt krav 17, vid vilket en olja till-sättes det smälta monooleinet.

20 19. Sätt enligt krav 18, vid vilket mängden monoolein ligger i området från cirka 80 till cirka 90 viktprocent och mängden olja ligger i området från cirka 2 till cirka 12 viktprocent.

25

30

35

12

SAMMANDRAG

Ett implantationsmaterial för återställning av benvävnad i människor och djur har framtagits. Implantationsmaterialet innehåller ett partikulärt biokompatibelt icke-organiskt benvävnadssubstitut, en vattenaktig vätska och en monoglycerid. Under en förutbestämd temperatur är kompositionen i form av en massa med låg viskositet, vilken lätt kan appliceras på en benkavitet eller ett ben, som har en implantationskropp. Viskositeten hos implantationsmaterialet ökar till följd av uppkomsten av en kubisk flytande kristallin fas, då materialet bringas i kontakt med kroppsvätska eller annan vätska, som förekommer på eller tillföres applikationsstället.

20

25

30

35

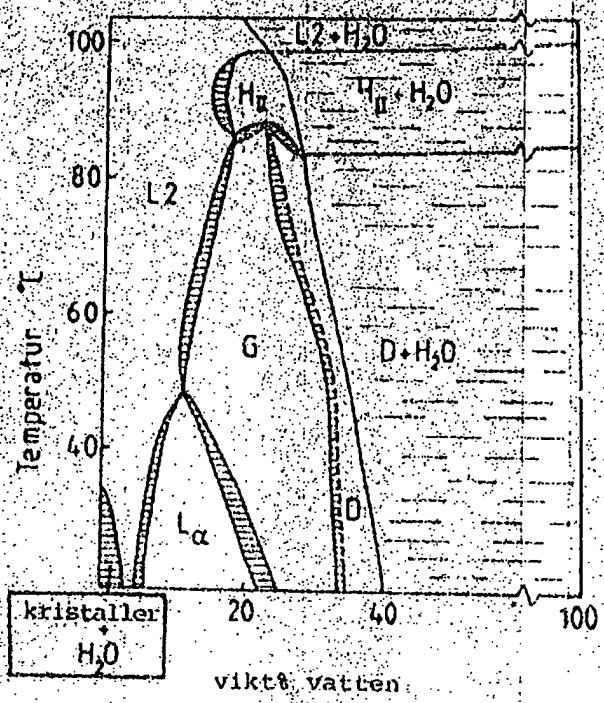


Fig. 1

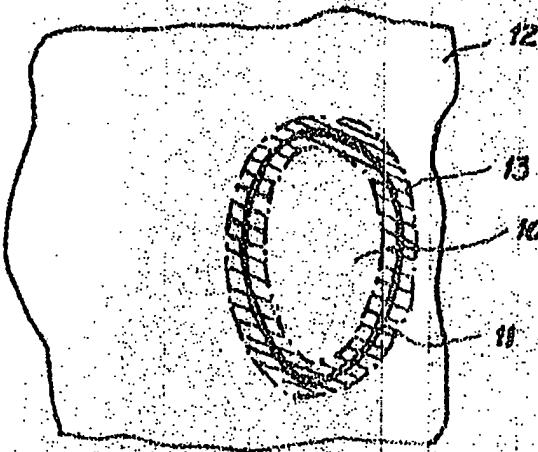


Fig. 2

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.